

O artigo de Rodrigues *et al*<sup>1</sup> do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, publicado neste número da revista é uma contribuição importante para o conhecimento das características clínicas da asma de difícil controle. Embora seja uma revisão retrospectiva de um protocolo para avaliação de asmáticos graves, a informação apresentada desperta para a necessidade de estudos prospectivos sobre o assunto. A seleção de casos baseou-se em critério de função pulmonar e de persistência de sintomas, apesar de terapêutica prescrita otimizada: corticosteróide inalado em doses elevadas ou corticoterapia oral freqüente. Os autores não apresentam qual o padrão espirométrico dos pacientes incluídos e quais alternativas de medicação associada ao corticosteróide inalada, foram utilizadas pelos pacientes, antes de considerá-los de difícil controle. Na asma persistente e grave, os sintomas são contínuos, a atividade física é limitada, sintomas noturnos são freqüentes e o VEF1 é menor que 60% com variabilidade de pico de fluxo expiratório maior que 30%<sup>2</sup>.

Apesar de asma grave representar menos de 10% dos casos de asma, estes pacientes manifestam alta morbidade e são um desafio para sua identificação, caracterização e tratamento.

Os corticosteróides inalados são a primeira linha de tratamento de manutenção da asma persistente. Nas formas mais graves os pacientes requerem altas doses de corticosteróide inalado, em associação aos  $\beta_2$  de ação longa, antileucotrienos, teofilina e corticóide oral<sup>2</sup>.

Neste extremo do espectro da doença encontram-se os pacientes que não respondem à corticoterapia, e ao que se agrega alta morbidade, altos custos da doença e risco aumentado de mortalidade. O progresso em distinguir fenótipos de asma grave veio com informações obtidas da patologia, fisiopatologia e farmacogenética<sup>3</sup>.

Diferentes fenótipos de asma grave têm implicações para avaliação do tratamento destes pacientes. A capacidade de identificar estes fenótipos usando métodos não-invasivos para talhar o tratamento podem ser importantes no futuro para estes pacientes. Adultos que tiveram o início da doença recentemente, embora com menor duração têm diminuição semelhante na função pulmonar sugerindo que a duração isoladamente não explica o grau de obstrução das vias aéreas nestes indivíduos. O linfócito CD4+ é visto como pivô da inflamação na asma. Desregulação da produção de citocinas por células mononucleares está associada com a supressão reduzida por corticosteróides<sup>4-6</sup>.

A realização de provas de função pulmonar é essencial para avaliar o grau de obstrução, a localização da obstrução, isto é, se preferencialmente em vias maiores ou nas menores, e especialmente o grau de reversibilidade da obstrução, o que indica se a obstrução é fixa em consequência da inflamação das vias aéreas<sup>7</sup>. Para isto, não só a resposta a doses adequadas de  $\beta_2$  agonistas, mas um curso oral de prednisolona por 15 dias para estabelecer a resposta à corticoterapia e definir o estado de refratariedade do paciente a este tratamento<sup>8</sup>.

A dificuldade de resposta ao tratamento pode ser consequência de outras doenças com manifestações respiratórias impondo-se a investigação de diagnósticos alternativos ou associados à asma.

A exposição permanente a fatores alergênicos no ambiente doméstico ou profissional, bem como o uso concomitante de medicações como agentes  $\beta$ -bloqueadores ou ácido acetil-salicílico podem contribuir para o difícil controle da asma. No Brasil, o nível de exposição domiciliar a alérgenos, como Der p 1 e Der f 1, é extremamente elevado, especialmente no quarto de dormir. Além disso, alérgenos de barata são comuns (em até 79% de amostras de poeira) e elevados e a sensibilização a baratas se associa a formas mais graves de asma.

Em nosso meio, dois fatores adicionais são importantes: a baixa adesão ao tratamento e nível socioeconômico, dificultando o acesso à medicação e serviços de saúde. Rodrigues *et al* tiveram o cuidado de excluir esta possibilidade, pois os pacientes tinham alta taxa de adesão ao tratamento (97%). Desperta a curiosidade do leitor saber qual o número de asmáticos graves em acompanhamento neste Serviço de onde foram selecionados os 47, indicando que provavelmente a asma de difícil controle represente um percentual pequeno deste grupo de asmáticos graves. É interessante destacar que foi mais comum no gênero feminino, em atópicos com sensibilidade aos ácaros e em 36%, sensibilidade às baratas, um marcador de gravidade da asma e desencadeamento por antiinflamatórios não hormonais em um terço deles<sup>1</sup>.

Pacientes com asma grave persistente sofrem de várias complicações e podem chegar à fatalidade, e consomem grande parte dos recursos da saúde, públicos ou privados. As opções de tratamento são limitadas e não se conhece muito bem o mecanismo que leva à refratariedade a terapêutica habitual preconizada em diretrizes nacionais e internacionais. Não está definido se eles são resistentes à corticoterapia ou os mecanismos fisiopatológicos da doença não são sensíveis à ação farmacológica dos corticosteróides<sup>9</sup>. Diferenças fenotípicas entre os resistentes ao tratamento foram sugeridas. Por exemplo, a celularidade do escarro induzido, onde predomina neutrófilos indica que a asma não responde ao corticosteróide, contrário do observado quando a inflamação é eosinofílica. O uso de amostras de escarro induzido para avaliar a inflamação de vias aéreas levou ao reconhecimento de um grupo de asmáticos sem infiltrado eosinofílico. Este fenótipo está associado a alterações patológicas e clínicas incluindo a falta de resposta a corticosteróide<sup>9</sup>.

Neutrófilos são componentes da inflamação em asmáticos particularmente em pacientes com doença grave e nas exacerbações virais. Esta inflamação é resistente aos efeitos dos corticóides. As estratégias terapêuticas para a inflamação neutrofílica não são específicas o que torna difícil interpretar seus benefícios clínicos. Antagonistas de leucotrienos B4, bloqueadores de moléculas de adesão e de quimiocinas, beta-2 adrenérgicos de ação longa, inibidores de fosfodiesterase -4 e de fator nuclear kB (NF- $\kappa$ B) são algumas alternativas para inibição da inflamação neutrofílica<sup>10</sup>.

Outros parâmetros inflamatórios e genéticos (mutações de receptores para certos medicamentos) podem ser usados como recurso para diferenciar respondedores de não respondedores. Entre os candidatos identificados, com possível envolvimento no estado de refratariedade da asma, está o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) uma citocina inflamatória pleotrópica, expressa em mastócitos e presente em altas concentrações no fluido obtido por lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos, particularmente quando a asma é grave<sup>11</sup>.

Células T naïve CD4+ têm a capacidade de se diferenciar em uma terceira subpopulação distinta de T helper que produzem IL-17<sup>12</sup>. O receptor para IL-17 se distribui em diferentes células e quando acoplado induz a ativação de NF-KB e de um fator associado ao receptor de TNF $\alpha$ <sup>13</sup>. IL-17 está associada a doenças inflamatórias e à asma. Os linfócitos T são os pivôs do início e da manutenção da asma e o foco nos fatores de transcrição que regulam a diferenciação da célula T podem ser úteis quando não há resposta ao corticosteróide. Agentes terapêuticos podem ser dirigidos para estes alvos regulando positiva ou negativamente as vias da inflamação alérgica<sup>14-15</sup>. Omalizumabe é um agente que em diferentes estudos com asma moderada e grave, demonstrou melhora dos sintomas, concomitante à redução do número de exacerbações e dose de corticóide oral e inalatório<sup>16</sup>.

Rodrigues *et al* introduziram uma outra opção de tratamento: imunoterapia específica em 39% dos pacientes, dos quais em 78% que concluíram o tratamento houve estabilização dos sintomas. A imunoterapia em geral, não é indicada em formas graves de asma, mas seria mais uma alternativa com ação antiinflamatória a ser empregada na doença de difícil tratamento? Questões como esta, bem como a introdução de novos recursos podem modificar as perspectivas dos pacientes com asma de difícil controle.

## Referências

1. Rodrigues AT, Fernandes FR, Aun WT *et al* Características clínicas de pacientes com asma de difícil controle. Rev bras alerg imunopatol 2007
2. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2006.
3. Bateman ED Severity and Control of severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 519-21
4. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howath PH, Haitchi HM, Babu S, *et al*. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:496-506.
5. Foley S, Hamid Q. Severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:714-17.
6. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:522-43.
7. Malucelli M, Rosário NA, Carlos A Riedi CA, Kovalhuk L, Barros JA. Acurácia da espirometria na classificação da gravidade da asma em crianças e adolescentes. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30:27-31
8. Colice GL, Stampone P, Leung DY, Szefer SJ Oral corticosteroids in poorly controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:2000-1
9. Haldar P e Pavord ID Non-eosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. JACI 2007;119:1043-52.
10. Barnes PJ New molecular targets for the treatment of neutrophilic disease. JACI 2007; 119:1055-62
11. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH *et al*. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. N Engl J Med. 2006;354:697-708
12. Park H, Li Z, Yang XO, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, *et al*. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. 2005;6:1133-41
13. Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z. Requirement of tumour necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)6 in interleukin 17 signal transduction. J Exp Med. 2000;191:1233-40.
14. Feldmann M, Maini RN, Lasker C. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Nat Med. 2003;9:1245-50.
15. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, *et al*. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:753-62
16. Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, Braido F, Canonica GW Asthma treatment: magic bullets which seek their own targets Allergy 2007;62:605-10.

**Nelson A. Rosário Filho**  
Professor Titular  
Departamento de Pediatria  
Universidade Federal do Paraná